原 著

特発性全般てんかんにおける断薬の可能性について

Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy

川崎 淳* 兼本浩祐 白坂幸義 河合逸雄

要旨：特発性全般てんかんと診断され、発作消失から2年以上経過し、当院において断薬を試みた症例を後方視的に検討した。減量中もしくは断薬後1年以内に再発したものは36例中12例(33%)であった。再発する危険が高い因子は、発症年齢が13歳以上18歳未満($P < 0.005$)、罹病期間が4年以上($P < 0.05$)、発症から発作消失するまでに出現した全般性強直間代発作(GTC)の回数が6回以上($P < 0.05$)、若年性ミオクロニーてんかんまたは覚醒時大発作てんかん($P < 0.05$)で、特に発症年齢が13歳以上18歳未満のものは9例のうち7例が再発した。またミオクロニー発作や覚醒時のGTCを持つ症例では再発の危険が高い傾向にあった。抗てんかん薬の減量は、特発性全般てんかんにおいても、危険因子の有無を考慮して慎重に判断すべきであることが示唆された。

てんかん研究 1997; 15: 1-6

Key Words : idiopathic generalized epilepsy, antiepileptic drug, withdrawal, recurrence, risk factor

(受付: 1996年5月31日、第1回訂正: 1996年7月26日、第2回訂正: 1996年9月2日、第3回訂正: 1996年10月7日、受理: 1996年10月7日)

はじめに

発作の消失した患者のうちいかなる症例に対して断薬が可能であるかはてんかんの診療上非常に重要な問題である。従来報告においては、対象が全般てんかん、局在関連てんかんのいずれも含んでいるために、再発に関係する因子が明確にされにくい傾向にあった。そこで今回われわれは断薬が一番問題になると思われる特発性全般てんかんに対象を限定し、どのような症例に対して断薬が可能であるかを検討したのでこれを報告する。

対象および方法

1983年12月以降に当院に受診した患者で特発性全般てんかんと診断され、発作消失から2年以上経過したのちに当院において断薬を試みたもののうちで、断薬の成否が明らかな36例を対象とした。特発性全般てんかんの定義は定型欠伸発作、ミオクロニー発作、GTC以外の発作を持たず、脳波上 3Hz 以上の全般性棘徐波または多棘徐波を示すものとした。

対象例の分類診断は、小児欠伸てんかんが5例、若年性欠伸てんかんが5例、若年性ミオクロニーてんかんが8例、覚醒時大発作てんかんが3例で、

* 国立療養所宇多野病院 関西てんかんセンター

〔〒616 京都市右京区鳴滝音戸山町8〕

Jun Kawasaki, Kousuke Kanemoto, Yuki Yoshi Shirasaka, Itsuo Kawai
Utano National Hospital, Kansai Regional Epilepsy Center

その他の特発性全般てんかんが 15 例見られた。

発作型は GTC が 32 例、欠神発作が 12 例、ミオクロニー発作が 9 例であった。GTC のなかで特に覚醒時の GTC は 9 例に見られた。発作型の組み合わせを見ると、欠神発作のみの症例が 4 例で、他の 32 例はすべて GTC を有していた。このうち 16 例は GTC のみで、8 例がミオクロニー発作と GTC、7 例が欠神発作と GTC、1 例がミオクロニー発作、欠神発作と GTC の組み合わせであった。なおミオクロニー発作を持つ 9 例のうち 5 例で GTC は覚醒中に出現していた。

減量前に投与されていた薬剤について見ると、valproic acid (VPA) が 29 例と最も多く、次いで phenobarbital (PB) の 12 例で、以下 phenytoin (PHT) 3 例、primidone (PRM)、ethosuximide (ESM)、carbamazepin (CBZ)、clonazepam (CZP) 各 1 例であった。組み合わせを見ると、単剤投与の 26 例のうち VPA 19 例、PB 5 例、ESM、CBZ 各 1 例であった。多剤投与の 10 例は全て VPA を含み、VPA と PB が 6 例、VPA と PHT を含む組み合わせが 3 例、VPA と CZP が 1 例であった。

主な投与薬剤である VPA と PB の投与量と血中濃度は以下の通りである。

VPA については投与量が 1 日 400~1,600 mg、平均 770 mg で、血中濃度は 25.2~106.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 62.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。PB については投与量が 1 日 30~90 mg、平均 58 mg、血中濃度は 5.4~27.1 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 15.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

なお減量を開始する基準は上記の特発性全般てんかんの定義を満たし、発作が 2 年以上消失しているもので、本人に対して減量による利益と不利益を十分に説明し、減量することに同意を得られた症例である。同意の得られなかった症例には減量を行っていない。

具体的な減量方法について下記に述べる。

各薬剤について 1 回の減量する量は原則として下記の通りである。減量する間隔は最低 1 カ月としたが多くの場合は 1 年である。

VPA 200 mg

PB 15 mg

PRM 125 mg

Fig. 1 Relapse related to age at onset

PHT 25 mg

ESM 150 mg

CBZ 100 mg

CZP 0.5 mg

なお PHT については血中濃度が 5 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった時点で中止した。

36 例のうち減量中もしくは断薬後 1 年以内に発作が再発したものを再発群、断薬後 1 年の時点で発作の再発しなかったものを非再発群とし、家族歴、既往歴、発症年齢、最終発作年齢、減量開始時の年齢、発症から発作消失までの期間、発作消失から減量開始までの期間、発作型、投薬内容、脳波所見などについて比較検討した。

なお PB、PRM、CZP を減量または中止したのち、1 カ月以内に発作の出現した症例は反跳発作が誘発された可能性があると考え対象から除外した。

有意差の検定には χ^2 検定を使用した。

また多変量解析も試みた。

結 果

対象となった 36 例のうち、減量中もしくは断薬後 1 年以内に再発したものは 12 例で、再発率は 33% であった。減量中に再発したものの 9 例、断薬後に再発したものが 3 例であった。減量または断薬から再発までの期間は 2 例を除いて 2 カ月から 1 年 10 カ月 (平均 8.4 カ月) であった。3 週間て再発したものが 2 例あり、いずれも VPA を減量

Fig. 2 Relapse related to duration of illness

もしくは中止していた。

家族歴としては3親等以内の熱性痙攣、てんかんを取り上げたが、いずれも2群間で有意差は見られなかった。熱性痙攣の既往歴も2群間に有意差を認めなかった。

発症年齢には顕著な差が見られ、Fig. 1 に示すように10歳未満で発症した10例はすべて発作の再発は見られなかった。発症年齢が10歳以上では再発するものが見られるが、特に多いのは13歳以上の症例で、13歳以上18歳未満の9例のうち7例が再発している。発症年齢が18歳以上の症例は数が少ないため明確なことは言えなかった。

次に罹病期間であるがFig. 2 に示すように、発症後1年以内に発作が消失した症例には再発は見られず、4年以内に発作が消失した症例も再発は少なかった。逆に4年以上発作の消失しなかった症例については再発の危険が高いという結果が得られた。減量を開始した年齢と発作が消失してから減量を開始するまでの期間はいずれも有意差は見られなかった (Table 1)。

減量を開始する前の脳波では全般性の棘徐波が見られたものと見られなかったものとで差は見られなかった。減量を開始する前の薬剤数では1剤のものはやや再発率が低かったが有意差は見られなかった (Table 1)。

減量を開始する前の薬剤のうち、投与された症例の多かったVPAとPBについて検討した。VPAの投与量は再発群で980 mg/日、非再発群

Table 1 Predictive factors for relapse on withdrawal

factor	relapse number	%	
age at onset (years)			
13~<18	7/9	78	p<0.005
other	5/27	19	
duration of illness (years)			
0~<4	2/18	11	p<0.05
4~	10/18	56	
age at start of withdrawal (years)			
10~<20	3/15	20	n. s.
20~	9/21	43	
period seizure free (years)			
<3	7/14	50	n. s.
3~	5/22	22	
EEG before withdrawal			
spike & wave	2/9	22	n. s.
no epileptic discharge	10/27	37	
number of drugs			
1	6/26	23	n. s.
2~	6/10	60	
number of GTC			
1~5	3/18	17	p<0.05
6~	8/12	67	
combination of seizures			
No	5/20	25	n. s.
Yes	7/16	44	
epileptic syndromes			
JME or GTCa	7/11	64	p<0.05
others	5/25	20	

で640 mg/日と差が見られたが、血中濃度は再発群が63.1 $\mu\text{g/ml}$ 、非再発群が62.3 $\mu\text{g/ml}$ と全く差が見られなかった。PBについては投与量、血中濃度とも両群間に差は見られなかった。

発症から発作消失するまでに出現したGTCの回数を見ると5回以下のものは6回以上のものと比較して有意に再発率が少なかった (Table 1)。

発作型が1型のものと2型以上のものを比較したが、再発率に有意差は認められなかった。またミオクローニー発作や覚醒時のGTCを持つ症例で再発の危険が高い傾向にあった (Fig. 3)。

てんかんの症候群分類で見ると、若年性ミオクローニーてんかんもしくは覚醒時大発作てんかんと

Fig. 3 Relapse related to seizure type
Abbreviations: GTC, generalized tonic clonic seizure; GTCr, GTC at random; GTCa, GTC on awakening

分類された症例はそれ以外のでんかん症候群の症例に比較して再発率が有意に高かった (Table 1)。

再発する危険が高い因子 4 項目について、さらに詳細に検討した。回帰分析により 4 項目全てを考慮した場合に、再発の予測性に関して有意な回帰が得られた ($P < 0.01$)。しかし単独の項目では有意な回帰が得られずして挙げるなら罹病期間が $P = 0.08$ でやや有意な傾向が見られた。また再発を従属変数、4 項目を独立変数として logistic linear analysis を行ったところ、独立変数間には有意な連関は見られなかった。以上より多変量解析では χ^2 検定で得られた結果以上の情報は得られなかった。

考 察

発作がある一定期間消失した症例に対して抗てんかん薬の減量中止が可能かどうかは日常の臨床の中で極めて重要な問題である。これについての研究は数多くなされているが、結果については大きなばらつきがある^{1,2)}。たとえば再発率については 10% から 70% までの報告がある²⁾。これは研究により対象となる症例が異なるためと考えられる。したがって再発に関わる因子についても意見の相違がある。様々な因子について今までの研究

と本研究を比較検討してみる。

まず発症年齢であるが、多くの研究では小児期発症の方が思春期発症に比較して再発が少ないという結果を示している²⁻⁶⁾。しかし研究によっては両者に差がないとしているものもある⁷⁾。多くの研究ではてんかん分類別に検討を行っていないため、特発性全般性てんかんにおいて差があるか否かは不明である。

本研究では小児期発症の症例は再発が少ないのに対し、思春期発症の症例は極めて再発率が高く、80% におよぶという結果となった。これは Janz⁸⁾ の思春期発症の原発性全般てんかんでは極めて再発する危険が高いと述べていることと一致する。思春期発症の原発性全般てんかんについては Pestre ら⁹⁾ の報告でも最終的に 80% 以上と高い再発率を示している。同じ特発性全般てんかんでも発症年齢によって再発率に大きな差が見られると考えられる。

次に罹病期間についてであるが、多くの研究において短いほうが再発率が低いという結果が示されている^{1,3,4,9)}。本研究においても発症から 4 年以内に発作が消失したものは再発が少ないという結果が出ており、このことは特発性全般てんかんでも当てはまると考えられる。

GTC の合計回数と再発との関連では、Emerson ら¹⁰⁾ が 20 回以下の群と 30 回以上の群で再発率に差があることを指摘している。これに対し Procaccianti ら⁴⁾ の研究では 1～5 回の群と 6 回以上の群で有意差を指摘している。われわれの今回の研究は後者と一致した結果となった。

発作型との関連については以前からあまり明確な関連は指摘されていない¹⁾。これは多くの発作はいくつかのてんかん症候群に共通して見られるため、一定した結果が得られないのではないかと考えられる。今回の研究でも発作型による有意差は見られなかった。ただミオクロニー発作と、覚醒時大発作は再発率が高い傾向にあった。これらの発作については Janz⁸⁾ も再発の危険が高いことを指摘している。対象を特発性全般てんかんに限定したためミオクロニー発作をもつ症例は若年性ミオクロニーてんかんの症例にほぼ重なり、単なる大発作ではなく、覚醒時大発作を持つ症例は

若年性ミオクロニーてんかんと覚醒時大発作てんかんにほぼ限られるため、再発の危険が高いという結果が出たと考えられる。減量前の脳波異常については小児を対象にした研究では再発の危険が大きいと言われている^{1,9,11,12)}。しかし成人を対象にした研究でははっきりした結論は得られていない。本研究では小児期発症の症例が多かったが、減量を開始した時期はほとんどが成人に達してからであるため脳波異常との関連が少なかったのかも知れない。また局在関連てんかんと特発性全般てんかんでは脳波と再発の関連は異なる可能性もある。今後の検討課題である。

若年性ミオクロニーてんかんや、覚醒時大発作てんかで断薬後の再発率が高いことは Janz⁸⁾ も指摘している。今回は症例数が少ないため、若年性ミオクロニーてんかん単独もしくは覚醒時大発作てんかん単独では再発率に有意差は見られなかった。両者を合わせると症例数が増加したため有意差が見られたと考えられる。これらの症例数が少なかった原因としては、以前より再発作が高いことが指摘されているため、本人が強く減量を希望した場合しか減量を試みていないことが考えられる。

多変量解析で χ^2 検定で得られた結果以上の情報は得られなかったが、これは症例数が少ないことが一つの原因と考えられる。今後症例数がさらに増えれば、多変量解析により詳細な検討が可能になると考えられた。

特発性全般てんかんでも思春期に発症するものの、4 年以内に発作が消失しないもの、GTC の合計回数が 6 回以上のものは減量した場合の再発の危険が極めて高いことが示唆された。これらに該当する患者さんに薬の減量を希望された場合は再発の危険を十分に伝える必要があると思われる。

稿を終えるにあたり本研究にご協力いただきました京都大学精神神経科 扇谷 明先生ならびに北野病院小児科 中川嘉洋先生に深謝いたします。

文 献

1) Gross-Tsur V, Shinnar S. Discontinuing antiepile-

- ptic drug treatment. In : Wyllie E, ed. Treatment of epilepsy : principles and practice. Philadelphia : Lea & Febiger, 1993 : 858-866.
- 2) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs : a meta-analysis. *Neurology* 1994 ; 44 : 601-608.
- 3) Holowach-Thurston J, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis of childhood epilepsy : additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 831-836.
- 4) Procaccianti E, Lugaesi P, Tinuper A, Serracchioli A, Ripamonte L, Baruzzi A. Antiepileptic drug withdrawal : preliminary results of a prospective study. *Adv Epileptol* 1987 ; 16 : 379-382.
- 5) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991 ; 337 : 1175-1180.
- 6) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy : prospective study. *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 534-545.
- 7) Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years : a prospective study. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 942-946.
- 8) Janz D. When should antiepileptic drug treatment be terminated ? *Adv Epileptol* 1987 ; 16 : 365-372.
- 9) Pestre M, Loiseau P, Larrieu E, Dartigues JF, Cohadon S. Withdrawal of antiepileptic drug therapy in adolescent epileptic patients. *Adv Epileptol* 1987 ; 16 : 395-400.
- 10) Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy : predictors of outcome. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 1125-1129.
- 11) Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 1989 ; 30 : 582-589.
- 12) Gherpelli JLD, Kok F, dal Forno S, Elkis LC, Lefevre BHW, Diament AJ. Discontinuing medication in children : a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia* 1992 ; 33 : 681-686.

Summary

Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy

Jun Kawasaki, Kousuke Kanemoto, Yuki Yoshi Shirasaka, Itsuo Kawai

We studied risk factors of relapse after antiepileptic drug withdrawal in a retrospective analysis of 36 patients with idiopathic generalized epilepsy. These patients had been free of seizures for at least 2 years. Twelve patients (33%) experienced a recurrence <1 year after discontinuation or during antiepileptic drug withdrawal. Risk factors statistically related to seizure recurrence were as follows: onset in adolescence (13-18 years old) ($p < 0.005$); >4 years duration of illness ($p < 0.05$); >5 generalized tonic clonic seizures before control ($p < 0.05$); juvenile myoclonic epilepsy or epilepsy with grand mal seizures on awakening ($p < 0.05$). We conclude that these risk factors are decisive in judging whether antiepileptic drugs should be discontinued or not in patients with idiopathic generalized epilepsy.

J. Jpn. Epil. Soc. 1997 ; 15 : 1-6

(received : May 31, 1996, 1st revised : July 26, 1996, 2nd revised : September 2, 1996,
3rd revised : October 7, accepted : October 7, 1996)